

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N° 807

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

Par

COUSSON Paul
Né le 26 Janvier 1928
à SAINT-DIDIER sur ARROUX (S. et L.)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE
L' INSULINO-RESISTANCE SPONTANEE

Président de Thèse : Professeur BOULIN

Editions A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : COUSSON

Prénom : Paul

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

COUSSON, Paul
Contribution à l'étude de
l'insulino-résistance
spontanée.
PARIS Dact. In 4° 23 p.
Thèse Méd. Paris 1956
n°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

2

COUSSON, Paul
Contribution à l'étude de
l'insulino-résistance
spontanée.
PARIS Dact. In 4° 23 p.
Thèse Méd. Paris 1956
n°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

3

COUSSON, Paul
Contribution à l'étude de
l'insulino-résistance
spontanée.
PARIS Dact. In 4° 23 p.
Thèse Méd. Paris 1956
n°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

4

COUSSON, Paul
Contribution à l'étude de
l'insulino-résistance
spontanée.
PARIS Dact. In 4° 23 p.
Thèse Méd. Paris 1956
n°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

Année 1956

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

Par

COUSSON Paul
Né le 26 Janvier 1928
à SAINT-DIDIER sur ARROUX (S. et L.)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE
L' INSULINO-RESISTANCE SPONTANEE

Président de Thèse : Professeur BOULIN

Editions A.G.E.M.P.

DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET (membre de l'Institut).

ASSESEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	N...
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Carcinologie	OBBERLING (C.)
Chimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
{ Hôtel Dieu	BROCC (P.)
Cliniques	{ BroussaisDE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales	{ Salpêtrière
	{ Cochîn.....
	{ QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Cliniques des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
{ Hôtel Dieu	N...
Cliniques	{ Bichat
Médicales	{ Cochîn
	{ Broussais
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ...	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des	
maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Cliniques	{ Tarnier
Obstétricales	{ Baudelocque
	{ Port-Royal
Clinique ophtalmologique	LACOMME (M.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	VELTER (E.)
Clinique physio-phatologique des problèmes alimentaires ..	AUBIN (A.)
Clinique Psychiatrique infantile	RICHEL (C.)
	HEUYER

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (P.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	PEY (B.)
Embryologie	CIRCUUD (A.)
Génétique médicale	LALY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESCILLE (H.)
Médecine légale	PIEDIELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLARD (P.)
Pathologie chirurgicale	MEHEGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F.P.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie Médicale	EARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGMON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESCREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONQUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie	DELMAS (A.), pr.s.ch., DEBEYRE (J.) OLIVIER (), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Melle P.) pr.s.ch., BUSSE (F.), GUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch. DEPARIS (M), pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch. , GAULTIER (M.) HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.), FORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophthalmologie	DESVIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.), BAUFMAN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORLAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.), VERNE (J.M.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N..., N....
Pathologie expérimentale	N..., N...
Pathologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CASTAIGNE (P.) CONTE (M.), DONART (A.), LAMOTTE (M.), LAROCHÉ (Cl.), MILLIEZ (F.), PEQUIGNOT (H.), PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (ST) TURIAF (J.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N...
Pédiatrie	JOSEPH (R.), N..., N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.), pr.s. ch. LEVY (Melb J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.) DJOURNO (A.), pr.S.ch. GOUGEROT (L.)
Physique Médicale	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	N...
Psychiatrie	N...
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie	N...
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.), CERNEA (P.)
Thérapeutique	N....
Urologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	ANGLINE (A.), HUGUIER (J.), LEGER (L.), PADOVANI (P.p, PATEL (J.), ROUX (M.); KUDLER (J.C.), SICARD (A.)
Clinique médicale	BROUET (G.), N..., DECOURT (J.) DREYFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), HAGUENAU (M.) pr.s.ch., HAMBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SCULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALLE (G.), MAYER (M.), VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique.....	OFFRET (G.), RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté.....	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DULAITRE (P.), LAURENT H. LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552418_0038

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MON FILS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR RAOUL BOULIN

En témoignage de très respectueux
attachement et de reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

PROFESSEUR AGREGE GATELLIER

DOCTEUR JEAN MEILLERE

DOCTEUR ANTONELLI

PROFESSEUR AGREGE DUPERRAT

PROFESSEUR AGREGE CHARLES DEBRAY

DOCTEUR SIGUIER

DOCTEUR ROBERT CLEMENT

PROFESSEUR RAOUL BOULIN

A MESSIEURS LES DOCTEURS

MAURICE GUENIOT

CLAUDE LAPRESLE

LES INSULINO-RESISTANCES SPONTANÉES

Le terme d'insulino-résistance est difficile à définir car les besoins d'insuline varient beaucoup d'un malade à l'autre, voire dans le temps chez le même malade.

Tous les intermédiaires s'observent entre le diabétique équilibré par moins de 10 unités d'insuline par jour et une forme extrême, où seule l'administration horaire d'insuline à raison de 50 ou 100 unités, peut éviter la chute dans le coma.

Les frontières de l'insulino-résistance ne peuvent donc être que très floues. Jusqu'à ces dernières années, comme on ignorait le mécanisme exact de celle-ci, on ne pouvait prendre qu'un critère empirique, et, avec JOSLIN, on considérait qu'un diabète était résistant à l'insuline lorsqu'il nécessitait plus de 200 unités par jour.

Les grandes insulino-résistances sont rares.

Joslin dit n'en avoir rencontré que 7 cas avant 1946. En 1948 Smelo, faisant une revue de la littérature anglo-saxonne, rassembla 54 cas d'insulino-résistance. Dans 33 cas il trouva une cause précise à l'insulino-résistance. Il resta 21 cas pour lesquels aucune explication satisfaisante ne fut donnée pour les hauts besoins en insuline.

Dans le cadre général de l'insulino-résistance les formes spontanées sont donc relativement fréquentes. Leur aspect clinique est en général assez particulier et pose de difficiles problèmes thérapeutiques. Enfin leur étiologie, jusqu'ici mystérieuse, s'est trouvée éclaircie, au moins partiellement, par les travaux récents sur l'électrophorèse du sérum de diabétique et sur l'immunologie de l'insuline.

C'est pourquoi, il nous a paru intéressant de reprendre l'étude de ce problème à l'aide de 4 observations originales que nous a confiées notre Maître le Professeur BOULIN.

Nous sommes heureux de le remercier non seulement pour les conseils qu'il nous a donnés au cours de ce travail mais aussi pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son service.

Nous remercions également les Docteurs Maurice Guéniot et Claude Lapresle pour l'aide qu'ils nous ont apportée sans laquelle nous n'aurions pu mener à bien ce travail.

OBSERVATION N° 1 -

VAI... Marcel, 60 ans, est diabétique depuis 5 ans. Sa mère diabétique, est probablement morte en coma acidotique. Il se plaignait d'une asthénie importante avec polydipsie et polyurie lorsqu'on découvrit son diabète. La glycosurie était de 25 gr. par litre.

Pendant 4 ans il a été traité avec 40 unités d'insuline ordinaire par jour en une injection tantôt avant le déjeuner tantôt avant le dîner par cures d'environ 15 jours, séparées par des périodes sans traitement de 3 semaines à 1 MOIS. A aucun moment on n'a recherché les corps cétoniques dans les urines. Il y a 6 mois la glycosurie ayant atteint 75 gr. par litre, un nouveau médecin proposa un traitement régulier par 50 unités d'Insuline-protamine-zinc par jour.

Depuis 2 semaines l'asthénie s'accuse, l'anorexie apparaît, le malade perd près de 10 kilos. A son arrivée dans le service du Professeur BOULIN, le 4 Janvier 1954, il est très conscient, le rythme respiratoire est normal, la déshydratation modérée, mais les urines contiennent en abondance sucre et corps cétoniques. La glycémie est à 4,76 gr./100, la réserve alcaline à 28 volumes.

Au bout de 27 heures de traitement la R.A. dépasse 50 volumes, le malade ayant reçu 540 unités d'insuline ordinaire au rythme de 20 unités intra-veineuses par heure. Une semaine après ce coma les besoins d'insuline s'élèvent rapidement. Le 15 Janvier les corps cétoniques réapparaissent dans les urines incitant à reprendre l'insulinothérapie par voie veineuse : le malade reçut de 400 à 480 unités par jour, par fractions de 20, pendant 9 jours.

A 3 reprises l'apparition de corps cétoniques dans les urines et la chute de la R.A. obligent à avoir recours à la voie intraveineuse avec posologie encore plus élevée, le maximum ayant été atteint le 1er. et 12 avril avec 680 unités dans la journée.

A partir du 13 avril la voie intramusculaire est seule utilisée ; la courbe ci-jointe montre la progression des besoins d'insuline : le maximum atteint le 25 Avril est de 1160 unités, injectées à raison de 58 à 68 unités par heure.

En 34 jours le malade recevra environ 35.000 unités. L'insulino-résistance cède à partir du 27 Mai avec une soudaineté telle que, malgré une diminution des doses d'insuline de 1000 à 140 unités, le malade a accusé plusieurs malaises hypoglycémiques avec des chiffres de 0,70 à 0,60.

Les besoins vont progressivement se stabiliser et le malade peut quitter le service le 28 Juillet 1954 équilibré avec 140 unités d'insuline ordinaire en 3 injections, comme en témoigne son cycle glycémique :

8 h.	:	1,02	
10 h.	:	1,60	
14 h.	:	2	
16 h.	:	1,50	
20 h.	:	1,30	gr/1000

Pendant le séjour du malade dans le service les examens suivants furent pratiqués :

- Mesure de la glycémie et de la réserve alcaline.
- L'examen du fond d'oeil ne montre pas de rétinite.
- L'indice oscillométrique des membres inférieurs est normal.
- Tests d'exploration hépatique normaux.
- Cholestérol : 1,84 gr. avec taux d'estérification à 0,64.
- Epreuves d'exploration hypophysaire et surrénale :
phosphorémie 40 mg. p. 1.000
dosage de l'élimination urinaire en 24 heures des :
17 céstéroïdes : 6 mg.
11 oxystéroïdes : 1,7 mg.
- vitesse de sédimentation globulaire : 6-16-35
Numération et formule sanguine normales.
Radiographie pulmonaire normale.

Une première électrophorèse est faite le 12 Mai 1954 :
protidémie totale 76 gr/1000 albumine : 28 %
globulines α : 15
 β : 21
 γ : 36

Une deuxième électrophorèse est faite le 23 Juin 1954
protidémie totale 80 gr./1000 Albumine : 33 %
Globulines α : 15
 β : 17
 γ : 35

EN RESUME :

Il s'agit d'un homme de 60 ans dont le diabète a été bien supporté pendant près de 5 ans. brusquement le malade fait un coma acidotique. Dans les 5 jours qui suivent se révèle une insulino-résistance particulièrement sévère puisqu'elle a duré 175 jours et nécessité d'injection de 102.220 unités d'insuline ordinaire. Le maximum des besoins a été de 1160 unités par jour. En 34 jours le malade a reçu 35.000 unités. En 24 jours il a fallu administrer 10.260 unités par voie intraveineuse. L'insulino-résistance a cédé brusquement et le malade est équilibré avec 140 unités d'insuline ordinaire par jour ; avant son insulino-résistance il était mal équilibré avec 50 unités d'insuline-protamine-zinc.

5-
4-
3-
2-
1-

Glycémie (mg/l)



1200-
1100-
1000-
900-
800-
700-
600-
500-
400-
300-
200-
100-

Unités d'insuline



Courbe des besoins
d'insuline

en trait plein : voie I.M.
en pointillés : voie I.V.

OBSERVATION N° 2 -

ERI... Lucien, 60 ans, est diabétique depuis 6 ans. On ne connaît pas d'autres diabétiques dans sa famille.

Un examen systématique fit découvrir sa maladie. Pendant 5 ans l'affection est traitée par le seul régime. Au début d'1953 il reçoit 20 unités d'insuline-protamine-zinc par jour. Il abandonne tout traitement entre Avril et Août 1953. Il reçoit alors 20 unités d'insuline ordinaire 2 fois par jour, mais il est loin d'être équilibré : la glycémie reste au dessus de 3 gr. la glycosurie est à 40 gr. par litre.

Depuis une semaine l'asthénie s'accroît, le malade maigrit de 4 kg, et il entre dans le service le 5 Décembre 1953 en coma diabétique.

C'est un malade obnubilé, très amaigri, profondément déshydraté présentant un rythme respiratoire de Küssmaul. La réserve alcaline est à 8 volumes, la glycémie à 5,80 gr. Au bout de 16 heures de traitement après avoir reçu 320 unités d'insuline ordinaire intraveineuse le malade est sorti de son coma : R.A. = 51 volumes, glycémie 1,85 gr. Les suites immédiates sont favorables, l'insuline est donnée par voie intramusculaire à doses décroissantes et le 10 Décembre il ne reçoit plus que 60 unités.

Brusquement, le 11 Déc., sans raison apparente, les corps cétoniques réapparaissent dans les urines, la réserve alcaline s'effondre à 16 volumes ; cette rechute cède rapidement à l'insulinothérapie intraveineuse. Mais le 14 Décembre, nouvelle chute de la R.A. à 26 volumes puis à 45 volumes. Le 16 décembre. Cette instabilité de la R.A. amène à poursuivre l'insulinothérapie intraveineuse à doses élevées : 250 à 400 unités par jour jusqu'au 25 Décembre. On reprend alors la voie intramusculaire, mais au bout de 3 jours l'acétonurie réapparaît, la glycémie atteint 5 gr. on doit à nouveau injecter l'insuline par voie veineuse en augmentant encore les doses, et cette fois, de façon très importante, toutes les heures. Le 3 janvier, on injecte 760 unités par fractions de 20 unités toutes les heures voire toutes les 1/2 heures.

Brutalement les besoins diminuent. Le 6 Janvier le malade ne reçoit plus que 220 unités. Le 17 Janvier on peut revenir à la voie intramusculaire, après 19 jours de traitement exclusivement intraveineux. L'amélioration est alors progressive, la stabilisation se faisant à partir du 9 Février à 120 unités journalières en 3 injections.

Le malade sort du service le 15 Mai 1954 avec 3 injections 44-44-40 unités d'insuline ordinaire par jour, et un régime comportant 160 gr. d'hydrates de carbone par jour.

Au début de Juillet 1954 il constate, un matin au réveil, une chute du pied gauche avec oedème de la cheville, une

sensation d'engourdissement de la plante du pied, avec l'impression de marcher sur du gravier. Vers le 14 Juillet, il perçoit mal la forme des objets qu'il tient dans la main droite. Le 27 Juillet il entre à l'hôpital de Colmar où on constate une paralysie des loges antéro-externes de la jambe, plus importante à gauche. Tous ces troubles s'aggravant, il revient dans le service le 20 Août 1954.

La marche est impossible : le malade présente une paralysie des loges antéro-externes et postérieures de la jambe, complète à gauche, moins marquée à droite, une diminution de la force musculaire au niveau du psoas et du quadriceps. Les réflexes achilleens sont abolis, les rotuliens normaux. Le malade se plaint de fourmillements au niveau des jambes et de la main droite. L'étude de la sensibilité objective montre une anesthésie au niveau du pied gauche et le long du bord cubital de l'avant-bras.

Il existe des troubles de la sensibilité profonde au pied gauche.

Dans les mois qui suivent les paralysies progressent aux membres inférieurs, puis aux membres supérieurs, mais elles restent asymétriques. Les troubles sensitifs s'étendent aux deux bras, d'importants troubles trophiques apparaissent : amyotrophie globale très importante, rétraction tendineuse bloquant les membres inférieurs en demi-flexion et varus équin, les membres supérieurs en flexion et pronation, les doigts en griffes. Tous ces troubles font du malade un grabataire cachectique mais qui reste parfaitement conscient.

Une biopsie musculaire faite le 6 Mai 1955 montre des lésions typiques de périarterite noueuse "le muscle proprement dit est le siège d'une atrophie modérée à topographie neurogène, avec une prolifération sarcolémnique et réticulaire particulièrement nette. Les vaisseaux présentent en de multiples points des aspects caractéristiques de périartérite noueuse. Les aspects de début avec nécrose de la média et infiltrats polymorphes perivasculaires sont assez rares, la plupart des images correspondent à des lésions presque cicatricielles avec oblitération complète de la lumière du vaisseau dont les parois sont envahies par un tissu conjonctif plus ou moins dense " (Dr Jean Lapresle).

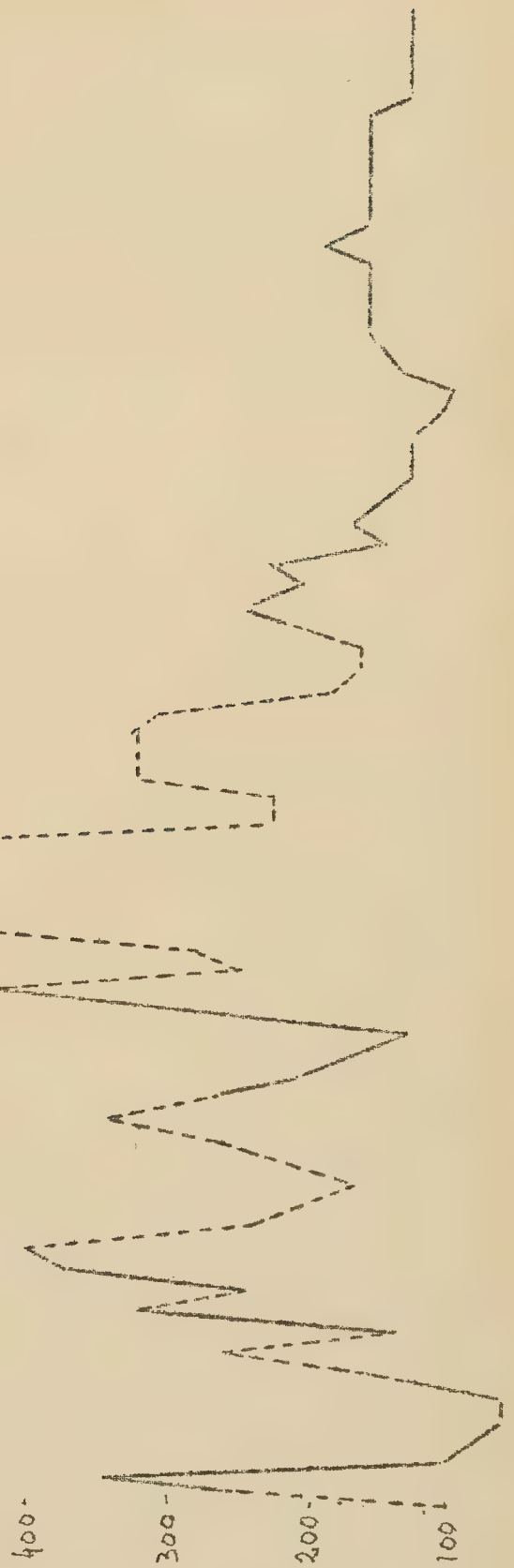
Pendant les deux séjours du malade dans le service les examens complémentaires suivants furent pratiqués :

- Mesure de la glycémie et de la réserve alcaline
- L'examen du fond de l'oeil ne montre pas de rétinite.
- l'indice oscillométrique des membres inférieurs est normal
- tests d'exploration fonctionnelle hépatique normaux.
- Cholestérol sanguin à 2,10 gr. avec rapport d'estérification à 0,75
- Phosphorémie : 33 mgr./1000.
- Elimination urinaire des 17 cetostéroïdes 7 mg.
- des 11 oxystéroïdes 2,6 mg. par 24 h.



Course des besoins d'insuline
 en trait plein : voie I.M.
 en pointillé : voie I.V.

Unités d'insuline



OBSERVATION N° 3 -

Madame M... Augustine, 65 ans, est diabétique depuis 6 ans. On ne connaît pas d'autres diabétiques dans sa famille.

Son diabète a été découvert à l'occasion d'un examen systématique.

Pendant plusieurs années elle fut bien équilibrée avec 40 unités d'insuline-protamine-zinc. Mais, au début du mois d'Août 1955, le traitement habituel ne contrôlant plus de façon efficace la glycémie, elle entre dans le service du Professeur BOULIN.

A partir du 10 Août elle recevra chaque jour 3 injections d'insuline ordinaire par voie intramusculaire. La persistance d'une glycémie élevée amène à augmenter les doses de 4 à 8 unités par jour, sans qu'apparaisse d'acido-cétose obligeant à utiliser la voie intraveineuse.

On atteint ainsi, le 30 Septembre, la dose maxima de 296 unités. Pour la première fois, la glycémie descend au-dessous de 2 grammes et les urines ne contiennent plus de glucose.

Pendant 3 jours elle recevra 296 unités d'insuline ordinaire. Brusquement, le 3 Octobre, elle fait un malaise avec hypoglycémie à 0,76 gr/1000. Malgré une réduction des doses d'insuline la glycémie reste entre 0,70 et 0,90 gr/1000.

Dans les jours qui suivent les doses d'insuline sont diminuées, passant de 296 à 90 unités par jour.

Pendant le séjour de la malade dans le service les examens complémentaires suivants furent pratiqués :

- mesure de la glycémie et de la réserve alcaline.
- l'examen du fond d'oeil ne montre pas de rétinite.
- la mesure de l'indice oscillométrique des membres inférieurs ne décèle pas d'artérite.
- Texts d'exploration fonctionnelle hépatique normaux.
cholestérol sanguin : 2,25 gr./1000.
- Epreuves d'exploration hypophysaire et surrénale :
phosphorémie : 32 mg//1000.
Dosage de l'élimination urinaire en 24 heures des :
17 céstéroïdes : 5,3 mg.
11 oxystéroïdes : 5,9 mg.
- Vitesse de sédimentation globulaire : 9-15-30
Numération et formule sanguine normales.
Radiographie pulmonaire normale.
- Une électrophorèse est faite le 19 Octobre 1955 :
Albumine : 34 %
Globulines : 11
: 11

Unités d'insuline
journalières

courbe des besoins
d'insuline (voie I.M.)

E
→

300-
280-
260-
240-
220-
200-
180-
160-
140-
120-
100-
80-
60-
50-

10/8
10/9
20
30
40
50
60
70
80
28/10



OBSERVATION N° 4 -

Madame JAC... Marie, 63 ans, est diabétique depuis 10 ans. On ne connaît pas de diabétique dans sa famille.

Sa maladie, découverte à l'occasion d'une bartholinite, fut bien supportée pendant 8 ans, puisque la malade ne reçut pas d'insuline. Depuis 2 ans elle est traitée par l'insuline de façon irrégulière.

Le 24 Juillet 1952 elle entre dans le service du Professeur BOULIN. Les urines contiennent du sucre, et des corps cétoniques, la glycémie est à 2,65 gr./1000.

Elle est traitée par l'insuline ordinaire en 3 injections intra-musculaires. Malgré une augmentation régulière des doses, la glycémie reste constamment au dessus de 2 gr. Le 26 Août 1952 on atteint 212 unités. Brusquement les besoins diminuent jusqu'à 36 unités le 8 Septembre. Mais le lendemain les corps cétoniques apparaissent dans les urines : il faut augmenter les doses d'insuline de façon très importante, sans cependant avoir recours à la voie intra-veineuse. Du 8 au 16 septembre, les besoins passent de 36 à 270 unités par jour; pour atteindre, le 30 Novembre, 324 unités.

Pendant 160 jours la malade restera à cette dose, parfaitement équilibrée, sans le moindre malaise hypoglycémique. Elle pourra même rentrer chez elle en Mars 1953 et sera suivie ne consultation une fois par semaine.

Les besoins vont lentement diminuer pendant 2 ans, pour arriver en Février 1955 à 54 unités d'insuline ordinaire par jour en 3 injections.

Pendant l'hospitalisation de la malade les examens complémentaires suivants furent pratiqués :

- Mesure de la glycémie et de la réserve alcaline.
- L'examen du fond d'oeil ne montre pas de rétinite.
- L'indice oscillométrique des membres inférieurs est normal.
- Tests d'exploration fonctionnelle hépatique normaux
- cholestérol sanguin à 1,80 gr/1.000.
- Phosphorémie : 31mf/1000.
- La radio ne montre pas de modification de la selle turcique.
- Vitesse de sédimentation globulaire, numération et formule sanguine, radiographies pulmonaires sont normales.

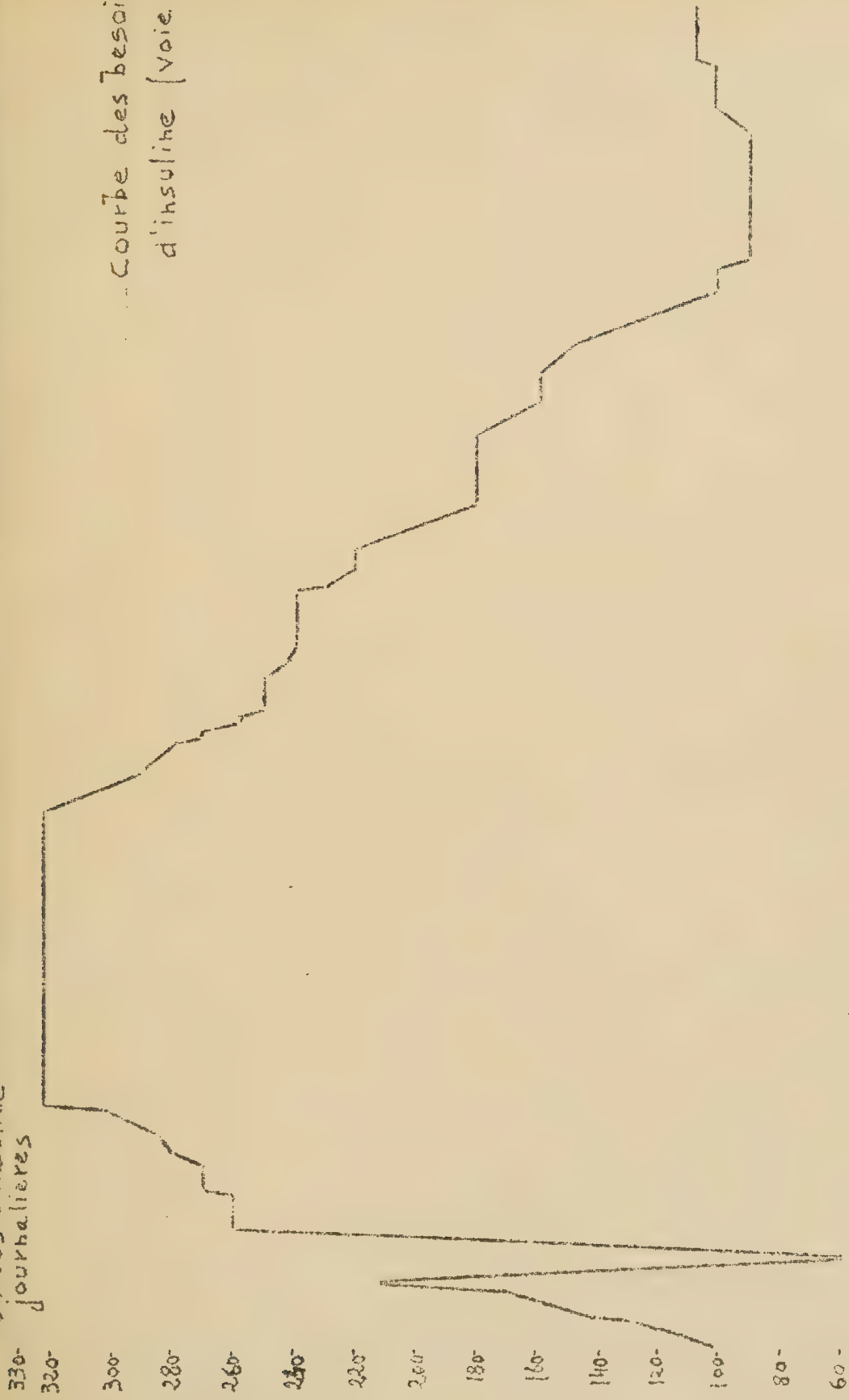
- Une électrophorèse est faite le 28 Mai 1954, alors que la malade recevait 108 unités par jour, soit environ 18 mois après la période de grande insulino-résistance, elle montre :

Albumine	:	51 %
Globulines	α :	11 %
	β :	15,5
	γ :	21,5

Nous rapprochons de nos malades 2 observations d'insulino-résistance publiées par Dr Filippis & Iannacone et Kaye, Mc Garry et Rosenfeld, où ont été également étudiées les globulines du sérum.

Unités d'insuline
journalières

Courbe des besoins
d'insuline (voie I.M.)



2/7 1/8 1/9 1/10 1/11 1/12 1/13 1/14 1/15 1/16 1/17 1/18 1/19 1/20 1/21 1/22 1/23 1/24 1/25 1/26 1/27 1/28 1/29 1/30

OBSERVATION (Résumé) DE FILIPPI, IANNA CONNE -
The Lancet June 14 1-1193 1952 -

Il s'agit d'une femme de 45 ans, diabétique depuis 6 ans.

Les 4 dernières années, ses besoins oscillaient entre 40 et 60 unités par jour. L'insuline fut arrêtée pendant 1 an. En Juillet 1950 la glycosurie importante fait reprendre le traitement. Des quantités croissantes d'insuline sont données mais avec 460 unités par jour on n'obtient pas l'aglycosurie.

Les tests hépatiques et endocriniens ne montraient aucune anomalie. Il n'y avait pas d'autre maladie ou infection et aucune manifestation d'allergie insulinaire. Les tests intradermiques à l'insuline cristallisée, la réaction de Prausnitz-Kustner, les tests pour les précipitines sériques étaient négatifs.

L'électrophorèse avec appareil de Tiselius montra :

Albumine	: 50 %
Globulines α	: 9 %
β	: 17
γ	: 24

Les auteurs ont injectés à des rats un mélange contenant 20 unités d'insuline et 2,5 cc. d'une solution de gamma globulines.

Alors que les rats recevant des gammaglobulines de sujets normaux présentent des accidents hypoglycémiques, les gammaglobulines du sérum de la malade insulino-résistants protègent les animaux contre les effets hypoglycémiques de l'insuline. De plus la dilution des solutions de gammaglobulines ne réduit pas l'effet anti-insulinaire de façon significative.

OBSERVATION (Résumé) de KAYE, Mc GARRY, ROSENFELD -
In Diabetes 4-133-1955 -

Il s'agit d'une femme de 36 ans, diabétique depuis 10 ans.

Traitée d'abord par l'insuline puis par le régime seul, avec injections épisodique d'insuline.

A son entrée à l'hôpital en Janvier 1953, elle n'a pas reçu d'insuline depuis 6 mois. On constate la présence de sucre et de corps cétonique dans les urines. Il existe une infection urinaire qui sera guérie en 3 jours par l'association pénicilline-sulfamides. Le 28 Janvier est appelé jour n° 1.

L'insuline cristallisée est progressivement augmentée pour atteindre 1100 unités par jour, en 5 injections ; le jour n° 10/ l'apparition de malaises hypoglycémiques fait baisser les doses entre 500 et 700 unités par jour. L'insuline est

supprimée entre les jours 23 et 43, avec un régime comportant 170 gr. de glucides, la glycémie à jeun oscillant entre 3,05 et 4,24 g/1000, glycosurie aux alentours de 100 gr. par jour

Pendant cette période furent faites les explorations biologiques. La malade ne présenta pas d'accidents d'acido-cétose mais maigrit cependant de 2 kilos.

Le jour n° 43, l'insuline est reprise à raison de 500 unités par jour en 4 injections. Des malaises hypoglycémiques font réduire rapidement les doses à 160 unités par jour en 4 injections. En juin 1953 elle est équilibrée de façon satisfaisante avec 80 unités d'insuline-protamine-zinc par jour plus 32 unités d'insuline cristallisée, avant le petit déjeuner et le repas de midi.

De nombreux examens biologiques ont été pratiqués :

- dosage de : urée sanguine, protéides, cholestérol, lipides totaux, acides gras, phospholipides, glutathion sanguin,
- Tests au thymol et céphaline-cholestérol, B.S.P.
- Dosage des F.S.H., corticoides, 17 cétostéroïdes.

Tous ces examens, répétés à 2 semaines d'intervalle furent normaux. Au maximum de l'insulinorésistance les tests immunologiques furent normaux :

- tests cutanés aux diverses variétés d'insulines
- test de Prausnitz-Kustner
- test des précipitines.

Le jour n° 41, on préleva le sérum pour l'électrophorèse et l'étude de l'activité neutralisante vis à vis de l'insuline :

L'électrophorèse, faite avec l'appareil de Tiselius donna les résultats suivants :

Albumine	: 51,22 %
Globulines α_1	: 3,61 %
α_2	: 10,28
β	: 15
γ	: 19,89

Les tests faits sur la souris montrèrent que le sérum de la malade empêchait complètement la chute de la glycémie après injection d'insuline. Le sérum fut fractionné par électrophorèse et chaque fraction essayée sur l'animal : l'activité neutralisante est liée aux globulines et essentiellement aux gammaglobulines.

DISCUSSION CLINIQUE -

Ces observations ont en commun un certain nombre de caractères :

Début brusque -

Dans nos 4 observations le début fut rapide :

Dans l'observation n° 1 en 10 jours le malade perd 10 kilos et arrive dans le service en coma diabétique avec une réserve alcaline à 28 volumes.

Dans l'observation n° 2 le début est encore plus rapide puisque c'est au bout d'une semaine que le malade présente un coma grave avec R.A. à 8 volumes.

Dans l'observation n° 3 le début est plus progressif cependant qu'en 31 jours les besoins d'insuline montent de 50 à 200 unités par jour.

Dans l'observation n° 4 les besoins augmentent de 100 à 210 unités par jour.

Etant donné la facilité avec laquelle les corps cétoniques apparaissent dans les urines dès qu'on ralentit l'accroissement des doses d'insuline, il n'est pas interdit de penser que ces deux dernières malades auraient aussi présenté un coma diabétique si la thérapeutique avait été instaurée quelques semaines plus tard.

Dans tous les cas, il s'agit de malades diabétiques depuis plusieurs années et dont la maladie avait été très bien supportée puisque tous recevaient de l'insuline de façon très irrégulière voire même avaient supprimé tout traitement à plusieurs reprises.

Cette fréquence du coma diabétique comme accident révélateur paraît justifier la règle clinique de toujours penser à la possibilité de l'installation d'une insulino-résistance devant un coma apparu, sans cause déclenchante.

Besoins considérables -

Dans nos 4 observations les besoins furent considérables : 1160 unités par jour représentent le maximum de l'observation 1.760 pour l'observation 2.

A l'arrivée des comas 1 et 2, rien ne laissait prévoir de tels besoins. Le traitement fut conduit selon la technique habituelle du service : perfusion de sérums chloruré, glucosé et bicarbonaté isotoniques, 20 unités d'insuline ordinaire intraveineuse toutes les heures. Leur traitement ne posa pas de problèmes particuliers et ils étaient revenus à 50 volumes dans un délai normal, comparativement aux diabétiques non insulino-résistants traités par la même technique. Mais dans les jours qui suivirent le coma,

l'insulinorésistance devint manifeste : au bout de 6 jours dans un cas, 8 dans l'autre, les corps cétoniques, réapparaissant dans les urines annonçaient le début de l'augmentation des doses d'insuline. Tous nos malades recevaient le même régime comportant 150 gr. d'hydrates de carbone et un minimum de lipides et de protides.

La voie intraveineuse ne fut utilisée que la main forcée par l'apparition des corps cétoniques et l'abaissement de la réserve alcaline. Dans l'observation 2, en particulier, elle était indispensable pour maintenir la réserve alcaline entre 40 et 50 volumes.

L'importance des doses injectées et la labilité de la R.A. amena à fractionner les doses : injection toutes les heures voire toutes les demi-heures dans l'observation 2.

Pendant cette période où le malade recevait de l'insuline toutes les demi-heures, une nuit, on espaça les injections toutes les 2 heures. Le lendemain matin la R.A. était à 30 volumes.

En conclusion, il semble nécessaire d'augmenter les quantités d'insuline et la fréquence des injections de façon à obtenir l'équilibration la plus correcte possible, quelque élevées que soient les doses employées.

Durée de l'insulinorésistance -

La durée de l'insulinorésistance est très variable, impossible à prévoir, mais en règle, toujours longue.

En effet, chez tous nos malades elle a duré plusieurs mois. SMELO, cité par JOSLIN, estime que 3 ans représente le plus long délai observé.

Terminaison brusque --

Dans tous les cas la fin de l'insulinorésistance fut rapide. C'est en quelques jours que les besoins diminuent considérablement, parfois même de plusieurs centaines d'unités. Cette chute brutale semble impossible à prévoir. Dans nos observations elle ne fut signalée que par les malaises hypoglycémiques : dans un de nos cas la glycémie tomba à 0,60 gr.1000 pendant près de 12 heures. Malgré une diminution de la dose totale quotidienne d'insuline de 1000 unités à 140 en 4 jours, la glycémie reste pendant ce temps entre 0,80 et 1 g/1000.

Cette menace d'accidents hypoglycémiques graves et imprévisibles impose une surveillance de tous les instants, la multiplication des glycémies et le fractionnement des grosses quantités d'insuline, car si le malade risque de mourir au début de l'insulinorésistance en coma diabétique, le danger est aussi grand, sinon plus, à la fin de cette période du fait des accidents hypoglycémiques.

Retour à la normale des besoins d'insuline -

Le retour à la normale des besoins d'insuline est un fait déjà signalé par Joslin "A condition que les insulino-résistants aient été traités avec soin, il existe un espoir raisonnable de voir les besoins revenir à un taux habituel."

Dans nos observations on voit que les besoins, après l'épisode d'insulino-résistance, sont de l'ordre d'une centaine d'unités par jour.

La malade de l'observation n°4 est suivie depuis 1952 : ses besoins ont diminué secondairement et elle a pu être mise à une seule injection le matin : 54 unités dont 36 unités d'insuline-protamine-zinc et 18 unités d'insuline ordinaire.

DISCUSSION PHYSIOPATHOLOGIQUE -

Le facteur essentiel qui justifie l'appellation d'insulino-résistance spontanée ou essentielle est l'absence de cause apparente.

De nombreuses causes peuvent, en effet, être à l'origine d'une insulino-résistance :

- une infection aiguë ou chronique.
Ce n'est pas le cas de nos malades dont la température est restée constamment normale, la vitesse de sédimentation non accélérée, la formule sanguine et la radiographie pulmonaire normales.
- Le diabète bronzé.
Aucun de nos malades ne présentait de signe clinique ou biologique d'hémochromatose et, notamment, leur sidérémie était normale.
- une affection endocrinienne,
en particulier un hyperfonctionnement hypophysaire ou surrénal. Chez tous nos malades, en dehors du fait qu'il n'existait aucune manifestation clinique de ce type, les explorations biologiques furent normales : phosphorémie et élimination urinaire des 17 céto-stéroïdes et 11 oxy-stéroïdes.

On voit donc qu'on ne pouvait trouver à l'origine de l'insulino-résistance de nos malades aucune des causes classiquement invoquées dans l'étiologie de cette affection.

Le mécanisme de ces insulino-résistances spontanées est en fait, déjà suggéré par la seule anomalie biologique constatée avec une constance apparemment absolue dans ce cas : l'augmentation considérable du taux des gamma-globulines.

Le tableau ci-après rassemble les résultats des électrophorèses pratiquées chez nos malades avec l'appareil de Tiselius, Tampon véronal, $\text{ph} = 8,2$, $\mu = 0,1$ (1)

(1) Nous remercions Mr. GRABAR, dans le service duquel, à l'Institut Pasteur, ont été faites les électrophorèses.

NOMS	DATES	PROTEIDES gr/1000	ALBUMINE %	GLOBULINES		
				alpha	beta	gamma
TEMOIN (1)		80	55	15	16	14
Observation I VAI... Marcel	12.5.54	76	28	15	21	36
Observation I VAI... Marcel	23.6.54	80	33	15	17	36
Observation 2 BRIS... Lucien	14.5.54	71,5	38	15	17	30
Observation 2 BRIS... Lucien	13.5.55	86	32	12	12	44
Observation 3 ROM... Augustine	19.10.55		34	11	11	44
Observation 4 JAO... Marie	28.5.55	71	51	11	15,5	21,5
Observation de Kaye, Mc Garry, Rosenfeld	41 ^e jour		51,22	13,89	15	19,89
Observation de De Filippi & Iannacone			50	9	17	24

(1) Le témoin est fourni par un mélange de sérums normaux, étudiés avec le même appareil, dans les mêmes conditions.

Ce tableau montre :

- une diminution très fréquente de l'albumine.
- une élévation constante et considérable du taux des gammaglobulines.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'électrophorèse du sérum de diabétiques, en particulier une étude très complète de Bogdanowicz G, Osinski P., Stein F.

La diminution, souvent importante de l'albumine n'est pas rare dans le diabète banal.

Elle serait due, soit à un défaut d'apport protidique dans certains régimes, soit à une exagération du catabolisme azoté, soit à un défaut de synthèse de l'albumine par atteinte hépatique.

Il semble que l'exagération du catabolisme azoté soit ici le mécanisme le plus vraisemblable, comme en témoigne l'amai-grissement important des malades dans les premières semaines de leur insulino résistance. D'autre part, l'apport protidique était nécessairement réduit en raison de la menace constante d'acidose.

Les gammaglobulines, par contre, sont augmentées de façon très nette et constante chez nos malades, alors que leur taux est normal dans le diabète non compliqué. Au cours du diabète sucré cette élévation, sans participation de facteurs infectieux semble particulière à l'insulinorésistance et est d'un intérêt fondamental du point de vue étiologique.

L'insuline, en effet, est indiscutablement antigénique bien qu'à un faible degré, ce qui a permis son usage thérapeutique.

Ce fait mis en évidence depuis les premières études sur l'insuline à l'aide essentiellement du choc anaphylactique a été confirmé encore récemment par MCLONEY et COVAL qui ont montré de plus que les anticorps anti-insuline avaient un pouvoir neutralisant l'activité hypoglycémiante de cette hormone. Ce caractère permet d'affirmer qu'il s'agit bien d'anticorps spécifiques de l'insuline et non suscités par d'éventuelles impuretés des préparations d'insuline injectées. En outre, ces anticorps responsables de l'insulinorésistance sont distincts des anti-corps responsables des réactions allergiques. Ces derniers, en effet, ne neutralisent pas l'activité hypoglycémiante de l'hormone.

D'autre part, l'existence éventuelle dans le sérum d'un pouvoir neutralisant vis-à-vis de l'insuline a été mis en évidence depuis longtemps, pour la première fois par BANTING chez un schizophrène traité par l'insuline, puis par LOWEL chez deux diabétiques insulino-résistants. L'origine immunologique de ce pouvoir neutralisant avait déjà été envisagée par ces auteurs.

Puisque les anticorps sont habituellement, bien que non constamment, des gamma-globulines on devait s'attendre à trouver le pouvoir neutralisant lié aux gamma-globulines des malades insulino-résistants. C'est ce qu'ont effectivement montré De Filippi et Iannacone, Kaye Mc Garry et Rosenfeld dans les observations que nous avons résumées.

De même, chez une malade présentant une insulino-résistance sévère, Loveless et Cann ont fractionné le sérum par électrophorèse-convection et montré que le pouvoir neutralisant vis à vis de l'insuline des différentes fractions obtenues étaient approximativement proportionnel à leur concentration en gamma-globulines.

Peters, Burrows et Lowel, récemment, ont montré chez quatre diabétiques insulino-résistants, à l'aide de l'insuline marquée à l'Iode 131 que cette insuline était électivement fixée sur les gamma-globulines du sérum des malades et que de plus les besoins d'insuline de ces derniers étaient approximativement fonction de la quantité d'insuline nécessaire pour saturer in vitro ces gamma-globulines.

Dans notre observations 2^{le} développement, quelques mois après l'insulino-résistance, d'une périartérite noueuse apporte un argument clinique indirect à cette conception immunologique de l'insulino-résistance.

Il est possible d'ailleurs, que se développent parfois, en même temps que les anti-corps anti-insuline des anti-corps contre les impuretés toujours présentes dans les préparations commerciales de cette hormone, expliquant pourquoi, dans cette observation, le pourcentage des gammaglobulines était encore anormalement élevé après la fin de la période d'insulino-résistance.

Le développement, enfin, de ces insulino-résistances soulève un important problème de pathologie générale.

Des travaux récents, en effet, effectués à l'aide d'insuline marquée à l'Iode 131, ont montré que l'insuline n'est pas libre dans le sérum mais liée aux globulines alpha, beta et gamma chez le sujet normal et chez le sujet diabétique non insuliné.

Dès que les malades ont été traités pendant quelque temps par l'insuline celle-ci est liée électivement aux gamma-globulines. Ces résultats suggèrent que le développement d'anti-corps anti-insuline peut être un phénomène très général dû au fait que l'hormone utilisée en thérapeutique est une protéine provenant d'espèces animales étrangères. On sait d'ailleurs, depuis longtemps, que les insulines provenant d'espèces différentes n'ont pas la même spécificité immunologique et les études sur la structure de l'insuline en particulier les classiques travaux de Sanger, ont montré que leur composition chimique n'était pas exactement semblable. Le développement d'anti-corps anti-insuline chez le diabétique traité resterait en général suffisamment modéré pour permettre l'utilisation thérapeutique de l'insuline et ne prendrait qu'exceptionnellement une intensité suffisante pour entraîner l'augmentation massive des besoins d'insuline caractéristique de l'insulino-résistance.

C O N C L U S I O N S

L'insulino-résistance spontanée se caractérise, :

1.- sur le plan clinique, par :

- Un début brutal fréquemment marqué par un coma diabétique.
- Des besoins quotidiens d'insuline, considérables.
- Une durée variable et imprévisible.
- Une terminaison rapide avec risques d'accidents hypoglycémiques graves.
- Le retour des besoins d'insuline à un taux normal.

2.- Sur le plan biologique :

Par une modification électrophorétique apparemment constante : l'élévation considérable du taux des gamma-globulines, qui semble correspondre à la présence d'anti-corps neutralisant l'activité de l'insuline.

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine de Paris :

Professeur RAOUL BOULIN

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BANTING F.G. - FRANCK WR. - GAIRNS S.
Am. Jour. Psychiat. (1938) 95 562
- 2 - BERNSTEIN C. - KIRSNER JR. - TURNER WJ.
Jour. Lab. Chimic.médical (1938) 23 938
- 3 - BERSON S. - YALOW A. - BAUMAN M. - ROTHCHILD - NEWERLEY K.
The jour. of Clin. Inv. (1956) 35 170
- 4 - BOGDANOWICZ G. - OSINSKI P. - STEIN F.
Acta Clinica Belgica (1953)8 585.
- 5 - BOULIN R. - LAPRESLE C. - GUENIOT M. - LAPRESLE J.
La Presse Médicale (1955) 63 1433
- 6 - BOULIN R. - LAPRESLE C. - GUENIOT M.
Le Diabète (1956) 1 51.
- 7 - DE FILIPPI V. - & IANNA CONNE
The Lancet (1952) June 14.1192
- 8 - JOSLIN
"Treatment of Diabete Mellitus"
Lea & Febiger Philadelphia 1952.
- 9 - KAYE M. - Mc GARRY E. - ROSENFELD
Diabetes (1955) 4 133.
- 10 - LEWIS DM.
Jour. Am. Med. Ass. (1937) 108 1336
- 11 - LOVELESS - CANN.
Jour. of Immunology (1955) 74 329
- 12 - LOWEL
The Jour. of Clin. Inv. (1944) 23 225.
(1947) 26 57.
- 13 - MOLONEY PJ. - & COVAL
The Biochemical Jour. (1955) 59 179
- 14 - PETERS T. - BURROWS BA. LOWELL FC.
Federation Proceedings (1956) 15 608
- 15 - WASSERMANN P. - MIRSKY IA.
Endocrinology (1942) 31 115
